

A-3

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-085957

(43)Date of publication of application : 26.03.2002

(51)Int.Cl. B01J 13/00

C09K 3/00

// C07C237/22

(21)Application number : 2000-282486 (71)Applicant : HONDA MOTOR CO LTD
KIMIZUKA NOBUO

(22)Date of filing : 18.09.2000 (72)Inventor : KIMIZUKA NOBUO
NAKAJIMA TAKUYA
KAGAWA KAZUHIRO

(54) HYDROGEL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a molecular systemicity hydrogel composed of low molecular compounds based on a molecular design of a synthetic bilayer membrane.

SOLUTION: The molecular systemicity hydrogel is formed by adding an anionic compound having a molecular weight of ≥ 90 into an aqueous dispersion liquid of a cationic amphiphilic compound having a straight-chain or branched alkyl group containing not more than 10 carbon atoms at a hydrophobic part.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-85957
(P2002-85957A)

(43) 公開日 平成14年3月26日 (2002.3.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターミナル* (参考)
B 0 1 J 13/00		B 0 1 J 13/00	E 4 G 0 6 5
C 0 9 K 3/00	1 0 3	C 0 9 K 3/00	1 0 3 M 4 H 0 0 6
			1 0 3 L
// C 0 7 C 237/22		C 0 7 C 237/22	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2000-282486 (P2000-282486)

(22) 出願日 平成12年9月18日 (2000.9.18)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成12年3月15日
社団法人日本化学会発行の「日本化学会第78春季年会
2000年講演予稿集▲I▼」に発表

(71) 出願人 000005328

本田技研工業株式会社
東京都港区南青山二丁目1番1号

(71) 出願人 500241479

君塚 信夫
福岡県福岡市東区香椎浜4-1-11-701

(72) 発明者 君塚 信夫

福岡市東区箱崎六丁目10番1号 九州大学
大学院工学研究院応用化学部門内

(72) 発明者 中嶋 琢也

福岡市東区箱崎四丁目13番11号502

(74) 代理人 100080012

弁理士 高石 橋馬

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハイドロゲル

(57) 【要約】

【課題】 合成二分子膜の分子設計をベースにした低分子化合物による分子組織性ハイドロゲルを提供する。

【解決手段】 炭素数10以下の直鎖型或いは分岐型アルキル基を疎水部に有するカチオン性両親媒性化合物の分散水溶液に、分子量90以上のアニオンを添加することによって形成される分子組織性ハイドロゲル。

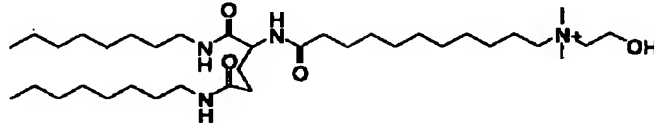
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 炭素数10以下の直鎖型或いは分岐型アルキル基を疎水部に有するカチオン性両親媒性化合物の分散水溶液に、分子量90以上のアニオンを添加することに

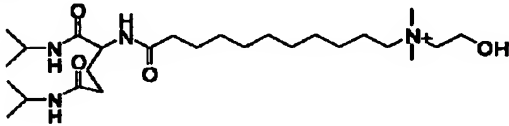
よって形成されることを特徴とするハイドロゲル。

【請求項 2】 請求項 1 に記載のハイドロゲルにおいて、前記カチオン性両親媒性化合物が、下記式：

【化 1】



【化 2】

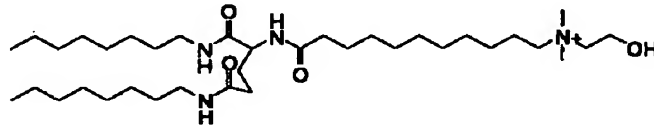


のいずれかにより表されることを特徴とするハイドロゲル。

10 【請求項 3】 請求項 1 又は 2 に記載のハイドロゲルにおいて、前記アニオンが、過塩素酸イオン、スチレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、9, 10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸より選ばれる少なくとも 1 種のアニオンであることを特徴とするハイドロゲル。

【請求項 4】 請求項 1 に記載のハイドロゲルにおいて、前記カチオン性両親媒性化合物が

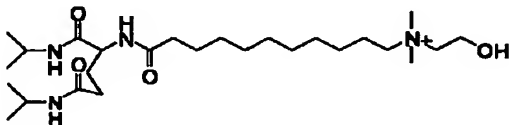
【化 3】



であり、かつ、前記アニオンが過塩素酸イオン、スチレンスルホン酸又は 2-ナフタレンスルホン酸であることを特徴とするハイドロゲル。

【請求項 5】 請求項 1 に記載のハイドロゲルにおいて、前記カチオン性両親媒性化合物が

【化 4】



であり、かつ、前記アニオンが 9, 10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸であることを特徴とするハイドロゲル。

【請求項 6】 請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載のハイドロゲルにおいて、二分子膜ナノファイバー構造のネットワークより成り、可逆的にゲル-ゾル転移することを特徴とするハイドロゲル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、低分子化合物によるハイドロゲルに関し、特に可逆的にゲル-ゾル相転移を起こす分子組織性ハイドロゲルに関する。

【0002】

【従来の技術】 従来ハイドロゲルに代表されるソフトマテリアルは、合成高分子もしくは多糖などの生体高分子を主成分としてきた。しかしながら、ハイドロゲルの有する組織構造や、その物質保持能力、透過性を分子ナ

ノレベルで制御すること、さらに高速の刺激応答性や化学エネルギーの力学変換機能など、新しい機能を付与するためには、ゲルのナノ構造やその表面化学構造を精密に制御する必要がある。従来的高分子を用いる方法では技術的に限界がある。

【0003】 これに対し、低分子化合物の集合化によりナノレベルの分子組織体でハイドロゲルを作成するという新しい方法論が実現すれば、そのナノ構造や物性を構成分子の化学構造や、分子組織体の特性（相転移現象など）を通して精密に制御できる可能性がある。

【0004】 低分子化合物を用いた分子組織性ハイドロゲルの開発には、自発的にハイドロゲルを形成する人工の分子組織体を開発する必要がある。しかしながら、有機溶媒中で自己組織化しゲルを形成する自己組織性オルガノゲルの形成例は数多く知られているものの、水溶液中で自己組織的にゲルを形成する分子集合体については、その一般的な分子設計指針が得られていないのが現状である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明は比較的低分子量の化合物を用いて分子組織性ハイドロゲルの開発を目指すものであり、合成二分子膜の分子設計をベースにして低分子化合物による分子組織性ハイドロゲルを得ることを目的とする。

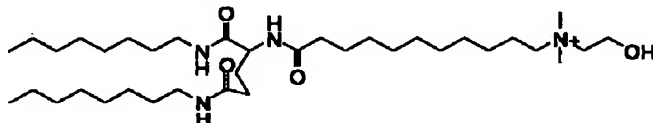
【0006】

【発明を解決するための手段】 上記問題に鑑み鋭意研究の結果、本発明者らは、炭素数10以下の直鎖型或いは分岐型アルキル基を疎水部に有するカチオン性両親媒性化

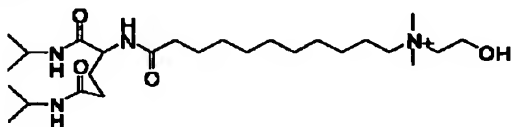
合物の分散水溶液に、分子量90以上のアニオンを添加することによって、低分子化合物を用いて分子組織性ハイドロゲルが得られることを見出し本発明に想到した。

【0007】すなわち本発明のハイドロゲルは、炭素数10以下の直鎖型或いは分岐型アルキル基を疎水部に有するカチオン性両親媒性化合物と、分子量90以上のアニオンとを組み合わせることを特徴とする。

【0008】本発明に用いるカチオン性両親媒性化合物は、疎水部が炭素数10以下の低分子化合物である点で、疎水部に結晶性の高い長鎖のアルキル基等を有する従来型の二分子膜形成分子とは異なる。本発明に用いるカチオン性両親媒性化合物は、一般的な二分子膜形成分子に比べて分子配向性が低いため、単独ではハイドロゲルを形成しないが、分子量が90以上のアニオンを組み合わせ



【化6】

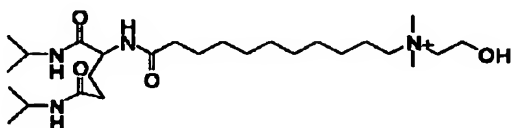


【0012】[B]アニオン

本発明に用いるアニオンは、分子量90以上のアニオンであり、特に分子量100~500のものが好ましい。また、所謂疎水性アニオンであることが好ましい。ここで、疎水性アニオンとは、大きな溶解エンタルピーを必要とするアニオンを意味し、例えば比較的弱い電場をもった大きなアニオンや、芳香族等の疎水基を含む大きなアニオン

の場合は過塩素酸イオン、スチレンスルホン酸又は2-ナフタレンスルホン酸を用いることが好ましく、カチオン性両親媒性化合物が

【化8】



の場合は9, 10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸を用いることが好ましい。

【0015】[C]分子組織性ハイドロゲルの形成

分子組織性ハイドロゲルは、カチオン性両親媒性化合物

ることにより安定なハイドロゲルを得ることができる。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、順を追って、本発明のハイドロゲルを詳細に説明する。

【0010】[A] カチオン性両親媒性化合物

本発明に用いるカチオン性両親媒性化合物は、疎水部と親水部からなり、疎水部に炭素数10以下の直鎖型或いは分岐型アルキル基を有するものである。カチオン性両親媒性化合物におけるカチオン基は、四級アミノ基が好ましい。また疎水部の炭素数は3~8が好ましい。

【0011】以下、特に好ましく用いることのできるカチオン性両親媒性化合物の具体例を挙げる。

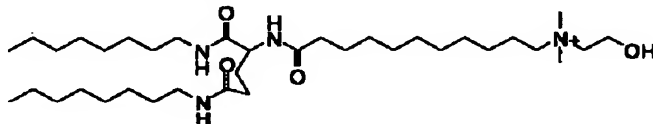
【化5】

20 がこれに該当する。

【0013】上記アニオンの中から、カチオン性両親媒性化合物に適したアニオンを選択することにより安定な分子組織性ハイドロゲルを形成することができる。カチオン性両親媒性化合物の疎水部が分岐型アルキル基や炭素数の少ないアルキル基からなる場合は、疎水性の大きなアニオンを加えても沈殿を生じず、安定なハイドロゲルを形成するのに好ましい。

【0014】本発明に好ましく用いることのできるアニオンは、過塩素酸イオン、2-ナフタレンスルホン酸及び9, 10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸である。特に、カチオン性両親媒性化合物が

【化7】



の分散水溶液に、分子量90以上のアニオンを添加することによって形成することができる。

40 【0016】分散水溶液におけるカチオン性両親媒性化合物の濃度は、5~50mMとすることが好ましく、特に10~20mMとすることが好ましい。

【0017】また、カチオン性両親媒性化合物の1molに対して、0.5~2molのアニオンを添加することが好ましく、特に1molとすることが好ましい。

【0018】かくして得られる本発明の分子組織性ハイドロゲルは、低分子化合物の集合化によりナノレベルの分子組織体でハイドロゲルを作製するという新しい方法論により得られるものである。本発明の分子組織性ハイドロゲルは、高温(~80℃)において、可逆的なゲル

ゾル転移を示すことが分かっている。従って、そのナノ構造や物性を構成分子の化学構造や、分子組織体の特性（相転移現象など）を通して精密に制御することにより、ドラッグデリバリーシステム、酵素たんぱく質の固定化担体、人工筋肉、分離膜等への応用の可能性を有している。

【0019】

【実施例】以下、本発明を実施例をあげて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

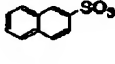
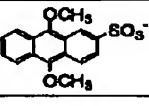
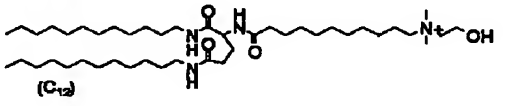
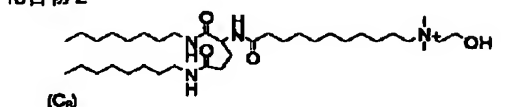
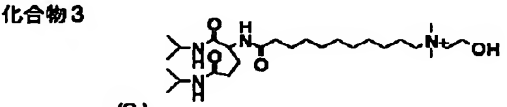
【0020】下記表1に記載のカチオン性両親媒性化合物とアニオンとを組み合わせ、ハイドロゲルの形成を

試みた。

【0021】表1に記載のカチオン性両親媒性化合物に、水を加えて1～2分超音波照射することにより、均一分散水溶液を調製し、これに種々のアニオン（ Br^- 、 ClO_4^- 、2-ナフタレンスルホン酸、9,10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸）を等モルとなるよう添加した後、更に1～2分超音波照射して静置した。結果を表1に示す。

【0022】

【表1】

カチオン性両親媒性化合物 \ アニオン	Br^-	ClO_4^-		
化合物1  (C_{12})	二分子膜水溶液 ($\sim 20\text{mM}$)	粘稠な水溶液 ($\sim 20\text{mM}$)	沈殿 (10mM)	沈殿 (10mM)
化合物2  (C_9)	二分子膜水溶液 or ファイバー状ミセル ($\sim 20\text{mM}$)	ハイドロゲル (10mM)	ハイドロゲル (5mM)	沈殿 (10mM)
化合物3  (C_9)	二分子膜水溶液 ($\sim 20\text{mM}$)	均一水溶液 ($\sim 20\text{mM}$)	ゲル化 (不安定) (20mM)	ハイドロゲル (20mM)

【0023】化合物1は、結晶性の高い疎水部（炭素数12）を有する従来型の二分子形成化合物である。化合物1に ClO_4^- （ 20mM ）を添加したサンプルは、粘性のある水溶液（ゾル）を与えたが、化合物1に芳香族アニオンを添加したサンプルはいずれも沈殿した。これに対し、化合物2に ClO_4^- （ 10mM ）、2-ナフタレンスルホン酸（ 5mM ）を添加したサンプル、及び化合物3に9,10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸（ 20mM ）を添加したサンプルは沈殿せず、均一なハイドロゲルを与えた。

【0024】これらを1～2mMに希釈し、電子顕微鏡で観察したところ、化合物2に ClO_4^- （ 10mM ）を添加したサンプルでは、幅8～10nm、長さ3μm以上のファイバー状会合体が3～10本束になった網目状構造物を形成していることが分かった（図1）。また、化合物2に2-ナフタレンスルホン酸（ 5mM ）を添加したサンプルについては、幅8～16nm、長さ2～3μmのファイバー状会合体が（図2）、化合物3に9,10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸（ 20mM ）を添加したサンプルについては、幅6nm程度、長さ3μm以上のファイバー状会合体が5、6本束になった網目状構造物が観察できた（図4）。

【0025】これらの会合形態は二分子膜に特徴的なも

のであり、分子量90以上のアニオンの添加によって短鎖型脂質（化合物2）や、分岐型脂質（化合物3）が発達したファイバー状架橋構造を与えたことが判る。従来型の二分子形成化合物（化合物1）では、このようなハイドロゲル形成が認められないことから、(i)結晶性の低い疎水部構造、(ii)分子量90以上のアニオン（疎水性イオン）とのイオンペアからなる親水部、及び(iii)発達した水素結合ネットワークの形成が分子組織性ハイドロゲルを得るための条件といえる。ただし、化合物2に9,10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸（ 10mM ）を添加したサンプルは沈殿を与え、化合物3に2-ナフタレンスルホン酸（ 20mM ）を添加したサンプルではゲル化能が低いことから、ハイドロゲルの構造安定性は脂質と対アニオンの両成分の分子構造に大きく依存する。

【0026】次に化合物2に ClO_4^- （ 10mM ）を添加して形成されたハイドロゲルについて、熱的特性を分光学的に評価した。400nmにおける吸光度の温度依存性を測定したところ、ゲルを加熱すると、60～75℃の領域で溶解してゾルとなり、その後更に加熱すると急激に白濁した。この変化は可逆的であり、冷却すると白濁が消失して元の均一なハイドロゲルが得られた。ゲルのDSC測定においては、78℃より吸熱が観測され、85℃に吸熱ビ

ークがみられた ($\Delta H: 30 \text{ kJmol}^{-1}$)。この吸熱ピークは溶液の白濁と対応しており、当該サンプルがゲル-ゾル転移のみならず、高温側で大きな会合形態変化を示すことが判った。同様なゲル-ゾル転移及び白濁化は、化合物2に2-ナフトレンスルホン酸を添加して形成されたハイドロゲルについても観測された。

【0027】このように、本発明の分子組織性ハイドロゲルは、構成成分の分子構造に依存して多様な物性・構造特性が得られるので、今後新規ハイドロゲル系として多様な展開が期待できる。

【0028】

【発明の効果】以上詳述したように、炭素数10以下の直鎖型或いは分岐型アルキル基を疎水部に有するカチオン性両親媒性化合物の分散水溶液に、分子量90以上のアニオンを添加することによって得られる本発明の分子組織性ハイドロゲルは、低分子化合物の集合化によりナノレベルの分子組織体でハイドロゲルを作製するという新しい方法論により得られるものである。

【0029】本発明の分子組織性ハイドロゲルは、高温

($\sim 80^\circ\text{C}$)において、可逆的なゲル-ゾル転移を示すので、そのナノ構造や物性を構成分子の化学構造や、分子組織体の特性(相転移現象など)を通して精密に制御することにより、ドラッグデリバリーシステム、酵素たんばく質の固定化担体、人工筋肉、分離膜等への応用の可能性が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 化合物2に ClO_4^- (10mM) を添加したサンプルを1mMに希釈した時の電子顕微鏡写真を示す図である。

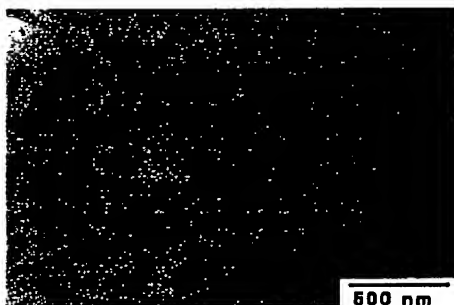
10

【図2】 化合物2に2-ナフトレンスルホン酸 (5mM) を添加したサンプルを1mMに希釈した時の電子顕微鏡写真を示す図である。

【図3】 化合物3に2-ナフトレンスルホン酸 (20mM) を添加したサンプルを2mMに希釈した時の電子顕微鏡写真を示す図である。

【図4】 化合物3に9, 10-ジメトキシ-2-アントラセンスルホン酸 (20mM) を添加したサンプルを2mMに希釈した時の電子顕微鏡写真を示す図である。

【図1】



【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 加川 和宏
埼玉県和光市中央一丁目4番1号 株式会
社本田技術研究所内

F ターム(参考) 4G065 AA01 AA09 AB01Y AB02Y
AB17Y AB18Y AB22Y BA09
BB08 CA15 DA02 DA04
4H006 AA01 AA03 AA05 AB68 BV34